die Puff-Bildung mit ihrer Kinetik studiert werden können. Im weitern zeigen die Daten, wie labil Puff-Zustände auf *in vitro* Behandlungen reagieren, und noch deutlicher, mit welcher Vorsicht *in vitro* Experimente, die den *in vivo* Zustand darstellen sollten, interpretiert werden müssen.

Eine ausführliche Darstellung der in dieser Arbeit erwähnten Methoden und Ergebnisse wird demnächst publiziert.

Ich danke Herrn Dr. M. Lezzi für sein stetiges Interesse und seine Unterstützung, Herrn Prof. F. Ruch für die freundliche Bereitstellung von Laborplatz und Geräten, Frau dipl. Biol. U. Riesen für die Mitarbeit bei gewissen Experimenten.

Die Arbeit wurde teilweise unterstützt durch einen Beitrag der F. Hoffmann — La Roche — Stiftung und des Schweizerischen Nationalfonds (Nr. 3.127-0.77).

Anne Droin. — Deux mutations récessives létales, « hooked tailtip » (htp) et « narrow head » (nh) affectant le développement des jeunes têtards de *Xenopus borealis* [1].

Station de Zoologie expérimentale, Université de Genève

ABSTRACT

Two recessive lethal mutations, "hooked tailtip" (htp) and "narrow head" (nh) affecting the development of the young tadpoles of *Xenopus borealis.* — Two recessive genetically independant mutations are described. These have been found in the F_2 of a family the parents of which come from 2 different Kenyan populations. The origin of these mutations has not been verified.

Microcephaly, microphthalmy, degeneration of eye and brain tissues, generalized oedema, rudimentary development of the branchial chamber and gut and hook formation of the tailtip are the main characteristics of the "hooked tailtip" (htp) phenotype which is recognizable from the 4th day onwards. On the 10th day the tadpoles begin to die.

The "narrow head" (nh) syndrome is expressed on the 6th day of development. The head is narrow, the tissues of the lower jaw are weakly or strongly deformed, the branchial chamber and the gut under-developped and a slight body œdema has formed. These mutant tadpoles cannot feed and die from the 15th day onwards.

[1] Ce travail a été réalisé grâce à un subside du Fonds national de la Recherche scientifique (requête nº 3.221.73). L'auteur exprime sa reconnaissance à Mme Irène Gambetta pour sa précieuse collaboration.

Origine et hérédité des mutations

Dans le cadre de l'étude systématique du genre *Xenopus* entreprise dans notre laboratoire, de nombreux croisements sont régulièrement effectués au sein des diverses espèces qui favorisent la découverte de mutations; deux d'entre elles, trouvées chez *Xenopus borealis* sont décrites dans ce travail.

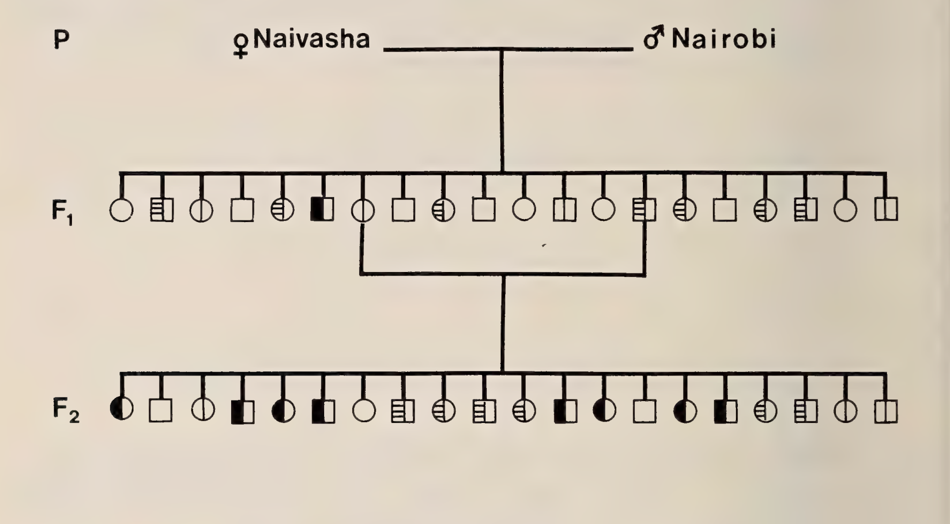


Fig. 1.

Tableau généalogique de la famille Naivasha-Nairobi:
a = ♀ et ♂ hétérozygotes pour « htp »;
b = ♀ et ♂ hétérozygotes pour « nh »;
c = ♀ et ♂ hétérozygotes pour les 2 mutations.

Contrairement aux mutations de *Xenopus laevis* qui ont été trouvées lors des analyses génétiques de familles dont un des parents était issu de la transplantation nucléaire, ces 2 mutations de *Xenopus borealis* proviennent d'une seule famille dont les parents sont issus de 2 populations différentes importées du Kenya (Afrique), la ♀ du lac Naivasha et le ♂ de Nairobi. Les mutations se sont exprimées dans la F_2; le croisement de retour entre 1 des ♂ hétérozygotes de la F_1 et sa mère a montré que celle-ci est de type sauvage. On peut donc supposer que ces mutations ont été introduites par le ♂ Nairobi mais, comme il n'a pas pu être testé, il n'a pas été possible de vérifier cette hypothèse.

Vingt animaux ont été testés dans la F_1, 10 ♀ et 10 ♂, 7 d'entre eux sont hétérozygotes pour «hooked tailtip», 4 pour «narrow head», 1 seul porte les 2 mutations et 8 sont de type sauvage. Dans la F_2, sur les 20 animaux également testés, 6 sont porteurs de «htp», 3 de «nh», 8 portent les 2 mutations et 3 sont de type sauvage (Fig. 1).

Les croisements effectués entre des animaux de type sauvage et des hétérozygotes et des hétérozygotes entre eux sont résumés dans le tableau 1. Dans les 2 premières parties, seuls les croisements entre individus porteurs d'une des 2 mutations ont été

pris en considération. Les pourcentages des têtards homozygotes indiquent que, dans les 2 cas, on est en présence de ségrégations mendéliennes récessives. On peut, en outre, affirmer que ces 2 mutations sont génétiquement différentes: d'une part, le croisement entre individus hétérozygotes pour chacune des mutations n'a donné que des têtards normaux et aucun mutant (Tableau 1, 3e partie); d'autre part, dans les croisements où les 2 mutations s'expriment, les pourcentages des têtards mutants, 24% pour « htp » et 16,8% pour « nh » correspondent statistiquement aux pourcentages théoriques attendus (25 et 18,75%) lors de la ségrégation de 2 mutations indépendantes: dans ce cas, il s'agit d'une ségrégation de type 9: 4: 3, l'expressivité du gène « htp » inhibant l'expression du phénotype « nh » chez les mutants birécessifs (Tableau 1, 4e partie).

TABLEAU 1

Mode de transmission des mutations

Génotypes croisés	Nombre de croisements	Nombre de têtards				Pourcentages de mutants	
		normaux	"hooked tailtip"	"narrow head"	total	"htp"	"nh"
I. +/+ × +/htp	5	781	—		781	—	
+/htp × +/htp	8	1122	335		1457	22,9	
II. +/+ × +/nh	5	955		—	955		—
+/nh × +/nh	6	881		262	1143		22,9
III. +/htp × +/nh	1	165	—	—	165	—	—
IV. +/htp +/nh × +/htp +/nh	4	461	187	131	779	24	16,8

DESCRIPTION DES PHÉNOTYPES

Mutation « hooked tailtip »

Cette mutation se manifeste le 4e jour du développement au stade 39/40 selon NIEUWKOOP & FABER (1956); les têtards mutants se distinguent des normaux par la petitesse des yeux et l'apparition d'un œdème dans la région du cœur. Sur les coupes, on observe, dès le st. 32, des images de dégénérescence dans les couches rétiniennes, le cerveau et le mésenchyme céphalique qui contiennent un grand nombre de cellules en pycnose (Fig. 3a).

Au 7e jour, le syndrome est typique et présente les caractéristiques suivantes par rapport aux têtards normaux qui sont au st. 45/46 (Fig. 2): microcéphalie avec légère boursouflure du cerveau, forte microphtalmie, œdèmes de la région des yeux, du cœur et du ventre, faible déformation de la mâchoire inférieure, développement rudimentaire de la chambre branchiale et de l'intestin (st. pseudo-43) et relèvement de l'extrémité de la queue en forme de crochet; des hémorragies peuvent apparaître sur le cerveau, les pronéphros ou ventralement.



FIG. 2.

Têtards âgés de 7 jours: a = têtard normal; b = têtard htp/htp.



FIG. 3.

Coupes transversales de la tête de têtards htp/htp âgés de 4 jours (a) et de 7 jours (b). Comparez les yeux de ce dernier têtard avec ceux d'un têtard normal du même âge (Fig. 4a); *œ* = œil; *c* = cerveau.

La plupart des organes internes sont sous-développés, anormaux ou en voie de dégénérescence. Le tissu cérébral est désorganisé et les ventricules présentent parfois un œdème, notamment au niveau du rhombencéphale. Les couches rétiniennes sont réduites à de petits amas cellulaires peu différenciés entourés de la couche pigmentaire

de sorte que le cristallin fait saillie hors de la cupule optique (Fig. 3b); au niveau du cristallin on observe un épaississement de la cornée externe. Les cartilages sont peu développés, les muscles mal insérés, ce qui provoque la déformation de la mâchoire et le déplacement de la papille. L'épithélium de la chambre branchiale est mince et les indentations de l'appareil de filtration ne se sont pas différenciées. Le cœur est pauvre en érythrocytes et les poumons rudimentaires. L'estomac, le foie et le pancréas, peu développés, présentent des signes de dégénérescence, cellules pycnotiques et formation de lacunes, et la différenciation de l'intestin n'a pas lieu (Fig. 4).

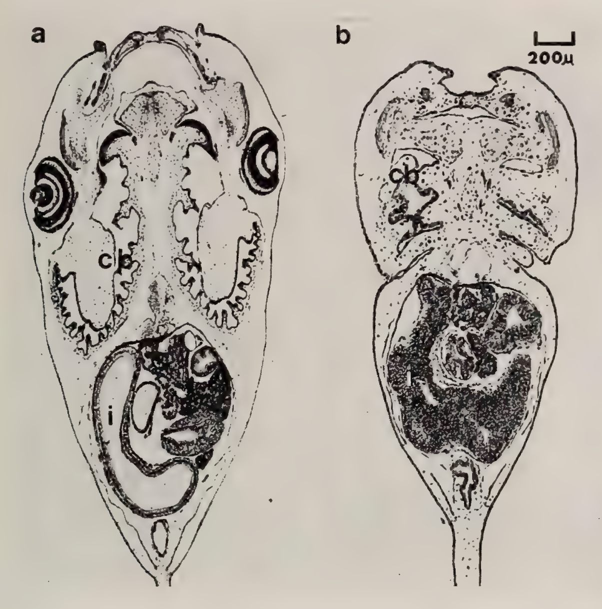


FIG. 4.

Coupes longitudinales de têtards âgés de 7 jours:
a = têtard normal; b = têtard htp/htp; *cb* = chambre branchiale; *i* = intestin.

Dans les jours suivants, les cristallins deviennent opaques, les œdèmes s'amplifient, il peut en apparaître au niveau du rectum et l'enroulement de l'extrémité de la queue s'accentue. La dégénérescence des organes internes progresse et les têtards meurent à partir du 10e jour.

Mutation « narrow head »

Le phénotype des têtards « nh » se reconnaît au 6e jour par le sous-développement de l'intestin (st. 42/43 au lieu de 44) et au 7e jour par l'étroitesse de la tête, la déformation de la mâchoire inférieure, la position anormale de la papille adhésive et un léger œdème dans la région du cœur. Les têtards poursuivent leur développement mais les anomalies s'accentuent. Au 10e jour, la forme étroite et bombée de la tête est très typique et on observe 2 types d'expression dans la déformation de la mâchoire (Fig. 5). Dans le cas de l'expression faible, la papille adhésive est déplacée ventralement et le muscle interhyoïdien, situé au niveau des yeux, est rectiligne au lieu d'avoir, normalement, une forme légèrement arrondie vers l'avant; en coupe transversale, les 2 cartilages cérato-hyals,

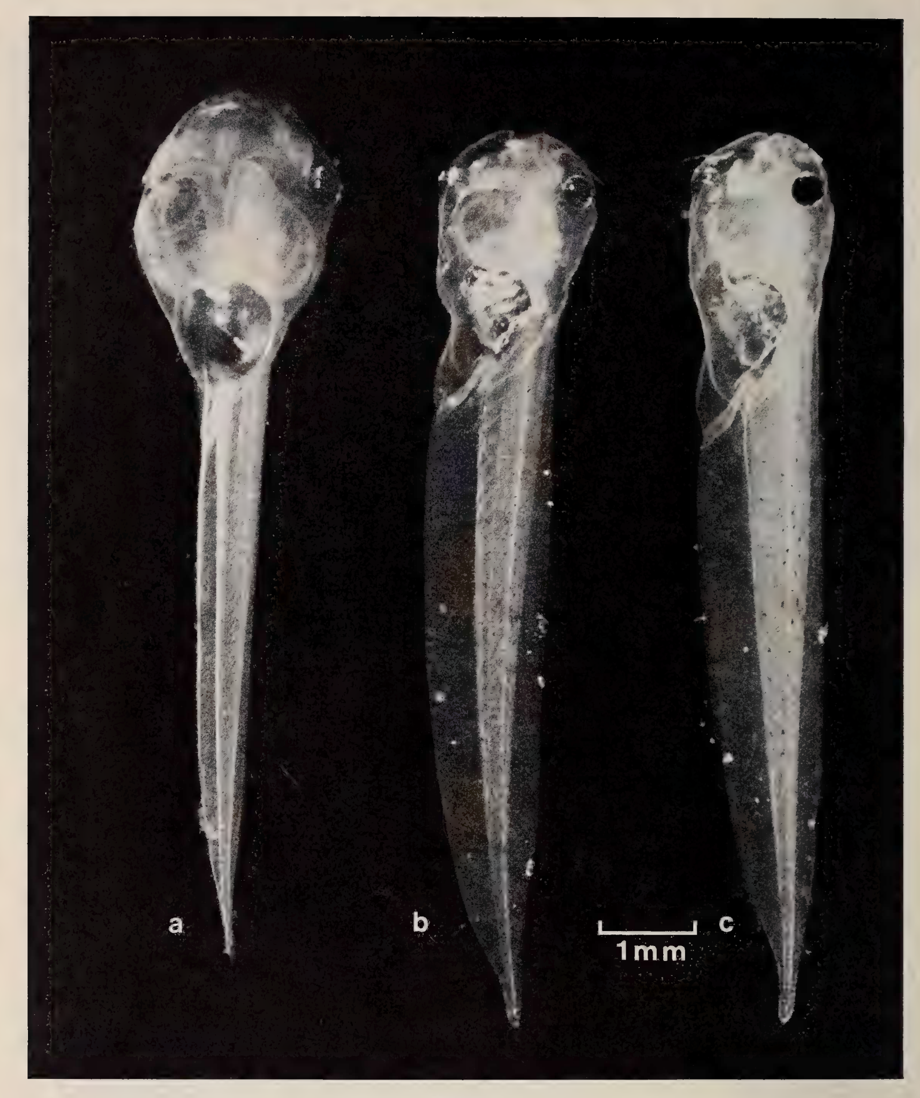


FIG. 5.

Têtards âgés de 10 jours:
a = têtard normal; b = têtard nh/nh, expression faible; c = têtard nh/nh, expression forte.

qui sont reliés par le muscle interhyoïdien forment un angle droit (Fig. 6a) au lieu d'un angle obtus. Dans le cas de l'expression forte, la papille adhésive est repliée sur elle-même et enfoncée à l'intérieur de la mâchoire et le muscle interhyoïdien apparaît concave; coupé transversalement, ce muscle, élargi et raccourci, est tendu entre les 2 cartilages qui forment alors un angle aigu; les yeux prennent une orientation ventrale (Fig. 6b).

Les autres anomalies sont semblables dans les 2 cas. L'œdème s'étend à tout le corps mais il reste faible. Les indentations de l'appareil de filtration sont peu développées

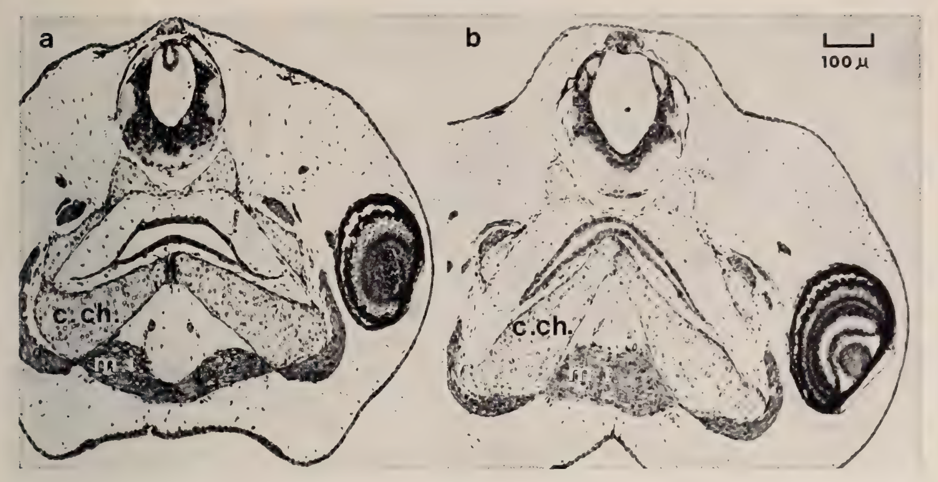


FIG. 6.

Coupes transversales de la tête de têtards nh/nh âgés de 10 jours:
a = expression faible; b = expression forte;
c.ch. = cartilages cérato-hyals; *m.i.* = muscle interhyoïdien.

FIG. 7.

Coupes transversales du corps de têtards âgés de 10 jours:
a = têtard normal; b = têtard nh/nh; *p* = poumon; *ad* = appareil digestif.

de même que le larynx et les poumons. L'appareil digestif est sous-développé; l'intestin progresse jusqu'aux stades pseudo-45/46 mais il est rétréci (Fig. 7); les anses intestinales sont moins volumineuses et moins nombreuses que chez les têtards normaux à jeun du même âge et l'épithélium forme parfois des villosités à l'intérieur des anses. Ces têtards ne peuvent se nourrir, ils conservent le même aspect pendant plusieurs jours à part les cristallins qui deviennent opaques et ils commencent à mourir à partir du 15[e] jour.

Si l'on compare ces mutations de *Xenopus borealis* à celles qui ont été trouvées chez *Xenopus laevis*, on observe une grande similitude entre ces 2 phénotypes de *X. borealis* et 3 des phénotypes de *X. laevis*. Les mutants « htp » ressemblent, en effet, à la fois aux têtards homozygotes pour les mutations « bent tail » (Droin, Uehlinger & Reynaud, 1970) et « précocious œdema » (Droin, 1974) de *X. laevis*. De même, les syndromes des mutations « nh », expression forte, et « folded jaw » (Droin, Reynaud & Uehlinger, 1968) de *X. laevis* sont semblables sauf pour la présence de cécité chez les mutants de *X. borealis*. Il serait donc intéressant d'effectuer des croisements entre animaux hétérozygotes de ces 2 espèces.

Résumé

Les deux mutations récessives, génétiquement différentes, décrites dans ce travail ont été trouvées dans la F_2 d'une famille de *Xenopus borealis* dont les parents proviennent de 2 populations différentes du Kenya; l'origine de ces mutations n'a pas pu être vérifiée.

Les anomalies du phénotype « hooked tailtip » (htp), qui se reconnaît au 4[e] jour du développement, consistent en microcéphalie, microphtalmie, dégénérescence des tissus des yeux et du cerveau, œdème généralisé, développement rudimentaire de la chambre branchiale et du tube digestif et relèvement de l'extrémité de la queue en forme de crochet. Les têtards meurent à partir du 10[e] jour.

Le syndrome de la mutation « narrow head » (nh) s'exprime à partir du 6[e] jour. Ses principales caractéristiques en sont l'étroitesse de la tête, la déformation des tissus de la mâchoire qui peut être faible ou forte, le sous-développement de la chambre branchiale et de l'intestin et la présence d'un faible œdème du corps. Les têtards, qui ne peuvent se nourrir, meurent à partir du 15[e] jour.

BIBLIOGRAPHIE

Droin, A. 1974. Trois mutations récessives létales, « dwarf-I » (dw-I), « dwarf-II » (dw-II) et « precocious œdema » (p.œ) affectant les têtards de *Xenopus laevis*. *Annls Embryol. Morphogen.* 7: 141-150.

Droin, A., J. Reynaud et V. Uehlinger. 1968. « Folded jaw » (fj), une mutation récessive affectant le développement de la mâchoire chez *Xenopus laevis*. *Revue suisse Zool.* 75: 521-538.

Droin, A., V. Uehlinger et J. Reynaud. 1970. Une mutation létale récessive « bt » (bent tail) chez *Xenopus laevis* (Daudin). *Revue suisse Zool.* 77: 596-603.

Nieuwkoop, P. D. and J. Faber. 1956. Normal table of *Xenopus laevis* (Daudin). *North-Holland Publ. Co., Amsterdam.* 252 pp., 10 pl.